

LE FIBROSCAN® :

une nouvelle méthode d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique

A. LAMPROYE (1), J. BELAICHE (2), J. DELWAIDE (3)

RÉSUMÉ : Le FibroScan® est un appareil permettant de diagnostiquer et de quantifier de manière non invasive la fibrose hépatique. La technique est basée sur l'élastographie impulsionnelle et permet d'estimer l'élasticité du foie en mesurant la vitesse de propagation d'une onde de choc à travers le parenchyme hépatique. L'élasticité est d'autant plus élevée que la vitesse est grande. Dans l'hépatite C chronique, il existe une bonne corrélation entre l'élasticité du foie et le degré de fibrose. Le FibroScan® a également été appliqué dans les autres maladies chroniques du foie telles l'hépatite B, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante, l'hépatite auto-immune, l'hépatopathie alcoolique, la stéatose, l'hémochromatose, avec des résultats fiables. Il permet, également chez un patient cirrhotique, de quantifier la progression de la cirrhose et d'évaluer ainsi le risque de développer une complication. Il s'agit d'une technique indolore, très bien acceptée par le patient, qui peut donc facilement être répétée, permettant ainsi de suivre l'évolution de la fibrose au cours du temps.

MOTS-CLÉS : *FibroScan® - Fibrose - Cirrhose - Elastographie - Dureté du foie*

THE FIBROSCAN® : A NEW NON INVASIVE METHOD OF LIVER FIBROSIS EVALUATION

SUMMARY : The FibroScan® is a device allowing a non invasive diagnosis and quantification of liver fibrosis. The procedure is based on transient elastography and allows to record liver stiffness by measuring the velocity of shear wave across liver parenchyma. The elasticity is directly correlated to velocity of the wave. In chronic hepatitis C, there is a good correlation between liver elasticity and stage of fibrosis. The FibroScan® has also been studied in other chronic liver diseases, such as hepatitis B, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, auto-immune hepatitis, alcohol, steatosis, hemochromatosis with reproducible results. In a cirrhotic patient, it also allows to assess the severity of cirrhosis and to evaluate the risk of complication. It is a painless procedure, with a good acceptability by the patients. Therefore, the FibroScan® can be regularly performed, allowing the follow up of fibrosis evolution over time.

KEYWORDS : *FibroScan® - Fibrosis - Cirrhosis - Elastography - Liver stiffness*

INTRODUCTION

La fibrose hépatique est la principale complication des maladies hépatiques chroniques. La progression de la fibrose conduit, à terme, à la cirrhose, source de morbidité et de mortalité élevées. La quantification de la fibrose est importante sur le plan clinique, car elle conditionne à la fois le pronostic et les indications thérapeutiques.

L'analyse histologique d'un échantillon obtenu par biopsie est actuellement l'examen de référence pour apprécier le degré de fibrose et sa distribution (le score de Métavir, le plus utilisé dans l'hépatite C, grade l'importance de la fibrose de 0 : absence de fibrose, à 4 : présence d'une cirrhose constituée) (1). Cependant, la biopsie hépatique présente de nombreux inconvénients. Il s'agit d'une méthode invasive dont le risque de mortalité est de 0 à 3 décès pour 1.000 biopsies et le risque de morbidité est de 2 à 24 complications graves pour 1.000 biopsies (hématome sous-capsulaire, hémorragie intra-péritonéale, hémobilie, péritonite biliaire, ponction d'un autre organe, pneumothorax,...). La biopsie est souvent mal vécue par le patient avec 25% des patients qui refusent celle-ci et qui ne pourront donc éventuellement pas accéder à

un traitement (2). De plus, la reproductibilité dans la quantification de la fibrose est faible (3). Elle est liée à des variations inter- et intra-observateurs et à des erreurs d'échantillonnages (une biopsie hépatique ne représente que 1/50.000 de la masse du foie et la fibrose présente souvent une distribution hétérogène au sein du parenchyme hépatique).

Deux méthodes non invasives de diagnostic de la fibrose sont actuellement validées : la première est le FibroTest qui est un score utilisant des marqueurs indirects de fibrose (4). Ce score est calculé à partir de 5 paramètres biologiques (l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1, la bilirubine, les gamma GT et l'alpha 2 macroglobuline) associés à l'âge et au sexe. La valeur du score varie de 0 à 1. Le FibroTest ne peut être utilisé en cas de maladie de Gilbert (qui entraîne une hyperbilirubinémie), d'hémolyse (hyperbilirubinémie et chute de l'haptoglobine) ou d'inflammation (élévation de l'haptoglobine et de l'alpha 2 macroglobuline). Des tests additionnels donnent non seulement le score d'inflammation et de fibrose, mais également le score de stéatose ou de stéatohépatite (StéatoTest, NashTest, AshTest et le FibroMax qui fournit à un coût plus élevé une synthèse de ces différents paramètres). Ces tests, disponibles dès à présent en routine, sont en cours de validation.

La deuxième méthode de mesure non invasive de la fibrose est le FibroScan® qui est une technique d'élastométrie impulsionnelle ultra

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur Ordinaire, (3) Professeur, Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Sart Tilman, Liège.



Figure 1 : FibroScan®

sonore. Le FibroScan® est une approche physique directe permettant d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant le degré d'élasticité du foie à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée.

TECHNIQUE

Le FibroScan® fait appel à une méthode physique d'élastométrie impulsionnelle. Un transducteur ultrasonore génère, par vibration, une onde de choc de faible amplitude, puis mesure la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique. L'élasticité du foie est calculée à partir de la mesure de la vitesse de propagation de cette onde (5). La vitesse et, donc l'élasticité, est d'autant plus importante que le milieu dans lequel elle se propage est dur. Le volume exploré (cylindre de 1 cm de diamètre sur 4 cm de long) est 100 fois supérieur à

celui de la biopsie hépatique. Le patient n'a pas besoin d'être à jeun. Il est allongé sur le dos, le bras sous la tête. La sonde est placée au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit du foie. Cet espace est repéré par percussion (pleine matité hépatique) et, éventuellement, contrôlé par échographie. L'examen est indolore, pratiqué rapidement (en quelques minutes), avec un résultat disponible immédiatement. L'élasticité s'exprime en Kilo Pascal (kPa) et correspond à la médiane de 10 mesures validées par l'appareil. Seules les ondes dont la vitesse est constante dans le parenchyme hépatique sont validées, éliminant ainsi les artéfacts liés à la présence d'une structure vasculaire ou d'une lésion focale. Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. Deux conditions doivent être respectées pour obtenir un résultat fiable : un taux de réussite supérieur à 60% (nombre de mesures valides sur nombre de mesures effectuées) et un IQR (interquartile range, qui correspond à la variabilité des mesures obtenues) qui doit être inférieur à 30% de la valeur médiane. Dans environ 5% des cas (6), il est impossible d'obtenir une mesure. Le facteur principal responsable de cet échec est un index de masse corporelle (CBMI) supérieur à 28. L'obésité n'est pas un obstacle en soi, c'est plutôt l'épaisseur de la paroi thoracique qui est en cause et, plus particulièrement, l'épaisseur de la couche graisseuse qui amortit l'onde de choc et réfléchit les ultrasons. L'existence d'espaces intercostaux étroits peut également être source d'échec. Les deux seules contre-indication, à l'examen, sont la présence d'une ascite, même de faible volume (arrêt de l'onde de choc qui n'atteint pas le foie), et la grossesse. La reproductibilité intra- et inter-observateur est excellente (7).

INDICATIONS

MESURE DE LA FIBROSE

La première indication est la recherche et la quantification de la fibrose.

L'hépatite C

La technique a d'abord été validée chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique (8). Différentes études ont démontré l'existence d'une très bonne corrélation entre l'élasticité du foie et le degré de fibrose évaluée par le score de Métavir. Des valeurs-seuils ont été déterminées pour chaque stade de fibrose. Lorsque l'élasticité est inférieure à 7 kPa, il n'y a pas de fibrose ou celle-ci est minime. Lorsque l'élasticité est

supérieure à 12,5 kPa, l'existence d'une cirrhose est très probable (Tableau I).

Dans l'hépatite C, il est intéressant de réaliser un FibroScan® pour évaluer le degré de fibrose et ainsi préciser le pronostic et l'indication thérapeutique. En Belgique, la biopsie hépatique reste toutefois obligatoire pour obtenir le remboursement de l'interféron et de la ribavirine chez les patients porteurs des génotypes 1-4-5 et 6 avant de débiter un traitement.

Les patients HCV avec des transaminases normales représentent 25 à 30% des malades et ont généralement une maladie peu évolutive. Toutefois une petite fraction de ces patients peut développer une fibrose importante, voire une cirrhose (2,5%). Le FibroScan® permet de les dépister (9).

Le FibroScan® permet également de suivre l'évolution de la fibrose au cours du temps. Il permet d'apprécier l'évolution de la fibrose après un traitement antiviral (10). On observe une réduction plus importante de l'élasticité chez les patients répondeurs que chez les rechuteurs ou chez les non-répondeurs au traitement.

Dans la co-infection HIV/HVC (11), les patients ont une évolution cirrhogène plus rapide. Le FibroScan® permet de préciser les malades nécessitant un traitement de l'hépatite C.

Chez les patients transplantés pour une cirrhose virale C, 30% des malades vont redévelopper une cirrhose 5 ans après la greffe. Le FibroScan® est une bonne technique pour déterminer la sévérité de la récurrence HCV après transplantation (12) et suivre l'évolution de la fibrose au cours du temps. Le FibroScan® ne diagnostique pas le rejet et la biopsie garde donc toujours une utilité dans cette indication.

L'hépatite B (13)

Le FibroScan® a également été validé dans l'hépatite B. Des études ont montré que le FibroScan® permettait de s'assurer de l'absence de fibrose significative ($F > 2$) chez les porteurs inactifs du virus B. Le seuil de cirrhose serait plus bas que dans l'hépatite C probablement en raison de la répartition différente de la fibrose

(cirrhose macronodulaire). Un seuil de 10,3kPa paraît suffisant pour poser un diagnostic de cirrhose.

L'alcool (14-15)

Tous les patients qui boivent de manière excessive ne développent pas une cirrhose. Seuls, en effet 20%, des patients alcooliques développent une cirrhose au cours du temps. Or, dans un certain nombre de cas, ni la clinique, ni la biologie ne laissent suspecter l'existence de celle-ci. Le FibroScan® permet de poser un diagnostic de cirrhose avec une valeur prédictive positive de 97.6% et ce, dès la première consultation d'alcoolologie.

Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt du FibroScan® pour évaluer la récupération hépatique après abstinence.

Les seuils de fibrose actuellement proposés sont plus élevés que ceux de l'hépatite C (Tableau II). Pour une élasticité entre 6 et 7,8 kPa, la fibrose est de F1 et pour une élasticité supérieure à 19 kPa, l'existence d'une cirrhose est hautement probable.

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) (16)

Le diagnostic de NASH nécessite la réalisation d'une biopsie hépatique permettant de différencier les patients avec une simple stéatose de ceux avec une stéatohépatite. La NASH peut évoluer dans 25 % des cas vers la cirrhose. On sait maintenant que la plupart des cirrhoses dites d'origine cryptogénique seraient en réalité des NASH. Il est de nouveau très important de ne pas méconnaître ces patients. Le FibroScan® est donc un bon outil dans le suivi de ces malades; l'élasticité est corrélée à la fibrose, mais pas à la stéatose. Il faut toutefois se rappeler que le facteur principal d'échec de la réalisation d'un FibroScan® est un BMI supérieur à 28. Un fibro-Test peut alors être proposé aux patients chez qui le FibroScan® n'a pu être réalisé. Il n'y a pas actuellement de valeurs-seuils de fibrose spécifiques à la NASH. Les valeurs utilisées dans l'hépatite C sont, en pratique, celles qui servent actuellement de références pour différencier les différents stades de la fibrose

TABLEAU I : HÉPATITE C - VALEURS SEUILS D'ÉLASTICITÉ POUR CHAQUE STADE DE FIBROSE

Score de fibrose	Seuils (kPa)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
F >= 2	7,1	67	89	95	48
F >= 3	9,5	73	91	87	81
F = 4	12,5	87	91	77	95

TABLEAU II : ALCOOL - VALEURS SEUILS D'ÉLASTICITÉ POUR CHAQUE STADE DE FIBROSE

Score de fibrose	Seuils (kPa)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
F >= 2	7,9	82,5	85,7	91,6	97,2
F >= 3	11,3	-	-	-	-
F = 4	19	90	81,4	47,3	7,6

La cholangite sclérosante et la cirrhose biliaire primitive (17)

Dans les maladies cholestatiques du foie, l'élasticité est corrélée au stade de fibrose (Métavir) et au stade histologique (Ludwig). Les seuils de fibrose sont plus élevés que dans l'hépatite C (Tableau III).

L'hémochromatose

Avant, la biopsie hépatique était réalisée à titre diagnostique et pour rechercher la présence d'une cirrhose. Depuis la découverte du gène de l'hémochromatose (HFE), la biopsie n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic d'hémochromatose. La recherche d'une fibrose importante reste, par contre, indispensable, car la présence d'une cirrhose entraîne un risque majeur d'hépatocarcinome même après déplétion en fer. Le FibroScan® n'a pas encore été testé dans l'hémochromatose, mais bien dans la bêta-thalassémie majeure avec surcharge en fer. Il a été montré, chez ces patients, que le FibroScan® évaluait de façon fiable la fibrose hépatique, sans subir d'interférence du fait de la concentration hépatique en fer. Il n'y avait pas, en effet, de relation entre l'élasticité du foie et la teneur hépatique en fer même pour des surcharges en fer très importantes. Par extension, on considère que le FibroScan® peut évaluer de façon fiable la fibrose chez les patients souffrant d'hémochromatose et, donc, éviter à ces patients une biopsie hépatique.

Les médicaments

Le FibroScan® permet de suivre les patients prenant au long cours des médicaments hépatotoxiques dont l'importance clinique est telle qu'ils ne peuvent pas toujours être arrêtés en cas d'hépatotoxicité modérée (altération du bilan hépatique). Les principaux médicaments sont le méthotrexate, les statines, les antirétroviraux, les antitumoraux, ... (18).

EVALUATION DE LA GRAVITÉ DE LA CIRRHOSE

La deuxième indication du Fibroscan® est l'évaluation de la gravité de la fibrose chez les patients cirrhotiques. Auparavant, la biopsie permettait le diagnostic de cirrhose. Le score de Child permettait de quantifier la gravité d'une décompensation hépatique. Néanmoins, il n'existait pas, de technique aisée pour quantifier la progression d'une cirrhose non décompensée. Le FibroScan® permet cette quantification. En effet, l'élasticité dans la cirrhose évolue de 12,5 kPa jusqu'à 75 kPa. Des études récentes ont montré que plus l'élasticité était élevée, plus la cirrhose était évoluée et plus le risque de com-

TABEAU III : MALADIES CHOLESTATIQUES - VALEURS SEUILS D'ÉLASTICITÉ POUR CHAQUE STADE DE FIBROSE

Score de fibrose	Seuils (kPa)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
F >= 2	7,30	84	87	91	79
F >= 3	9,80	91	90	84	95
F = 4	17,30	93	95	78	99

plications augmentait (19). Les valeurs d'élasticité pourraient ainsi aider à prédire le risque de décompensation et la présence ou non de signes d'hypertension portale, en particulier de varices oesophagiennes (20). Si l'élasticité est inférieure à 27 kPa, il semble qu'il existe peu de risque de développer des varices oesophagiennes significatives ; si l'élasticité inférieure à 49 kPa, il existe peu de risque de décompensation ascitique; si l'élasticité est inférieure à 54 kPa, il existe peu de risque de carcinome hépatocellulaire et si l'élasticité est inférieure à 63 kPa, il existerait peu de risque de rupture de varices oesophagiennes. Ces données qui pourraient modifier radicalement le suivi des patients cirrhotiques doivent néanmoins encore être confirmées.

CONCLUSIONS

Le FibroScan® est une méthode très prometteuse d'évaluation de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie. Il permet un dépistage précoce de la cirrhose et la détermination de sa gravité. Compte tenu de sa très bonne acceptabilité par le patient, il peut être répété pour suivre l'évolution de la fibrose au cours du temps. Il permet également d'apprécier l'influence d'un traitement antiviral ou d'un sevrage alcoolique sur une éventuelle régression de la fibrose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bravo A, Sheth SG, Chopra S, et al.— Liver biopsy. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 495-500.
2. Delwaide J, Saouda R, Gérard C, et al.— Hepatitis C infection : eligibility for antiviral thérapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, **17**, 1185-1189.
3. Bedossa P, Dargere D, Paradis V.— Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, **38**, 1449-1457.
4. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al.— Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet*, 2001, **357**, 1069-1075.
5. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al.— Transient elastography : a new non invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 2003, **29**, 1705-1713.

6. Foucher A, Castera L, Bernard PH, et al.— Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2.114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, **18**, 411-412.
7. Konate A, Reaud S, Quenemer E, et al.— Liver stiffness measurement by transient elastography : predictive factors of accuracy and reproductibility. *J Hepatol*, 2006, **44**, S195.
8. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al.— Prospective comparaison of transient elastography, Fibrotest, Apri and liver biopsy for assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, **128**, 343-350.
9. Castera L, Foucher J, Bertet J, et al.— FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology*, 2006, **43**, 373-374.
10. Hezode C, Rosa I, Castera L.— Evolution of liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2006, **44**, S226.
11. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al.— Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, **41**, 175-179.
12. Carrion J, Navasa M, Bosch J, et al.— Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transp*, 2006, **12**, 1791-1798.
13. Marcellin P, de Ledinghen V, Dhumeaux D, et al.— Non invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using Fibroscan (abstract). *Hepatology*, 2005, **42**, 715A.
14. Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al.— Assessment of cirrhosis and its severity by FibroScan and biochemical markers in alcoholic patients. *J Hepatol*, 2006, **44**, (supl.2), S39.
15. Melin P, Schoeny M, Dacon A, et al.— Intérêt du FibroScan en consultation d'alcoologie. *Alcoologie et addictologie*, 2005, **27**, 191-196.
16. de Ledinghen V, Beaugrand M, Kelleher T, et al.— Prediction of liver fibrosis in non alcoholic steatohepatitis (NASH) : risk factors and diagnostic potential of liver elasticity using Fibroscan. *J Hepatol*, 2006, **44**, S39.
17. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al.— Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 2006, **43**, 1118-1124.
18. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X.— Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (fibroscan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, **23**, 1621-1628.
19. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al.— Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (fibroscan) : a prospective study. *Gut*, 2006, **55**, 403-408.
20. Kazemi F, Kettaneth A, N'Kontchou G, et al.— Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*, 2006, **45**, 230-235.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. J. Delwaide, Service de Gastroentérologie, CHU
Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
email : Jean.delwaide@chu.ulg.ac.be